

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-299676

(43)Date of publication of application : 30.10.2001

(51)Int.Cl.

A61B 1/00  
A61B 10/00

(21)Application number : 2000-124600

(71)Applicant : FUJI PHOTO FILM CO LTD

(22)Date of filing : 25.04.2000

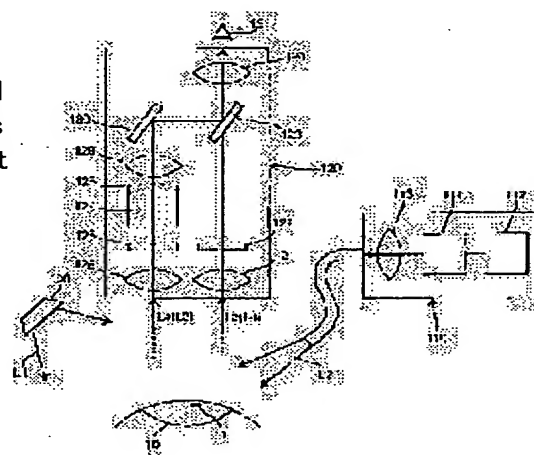
(72)Inventor : HAYASHI KATSUMI

## (54) METHOD AND SYSTEM FOR DETECTING SENTINEL LYMPH NODE

### (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To detect a sentinel lymph node, the lymph node to which a tumor metastasizes first, easily and precisely from the surface of a biological tissue.

**SOLUTION:** Indocyanine green as near infrared fluorescent pigment, is locally injected around a tumor previously, then a celiotomy is performed after a prescribed period of time, and near infrared excitation beam L2 is applied to an observation part 10 from an excitation beam irradiation unit 100. As the indocyanine green is accumulated in a sentinel lymph node 11, near infrared fluorescence L4 is emitted from the sentinel lymph node 11. The infrared fluorescence L4 is intensified by an image intensifier 127 and converted into a visualized image by a fluorescent screen 18. An observer can observe both an ordinary image transmitting a half mirror 123 and the visualized image reflected on a mirror 130 and the half mirror 123 at the same time. As the excitation light L2 and the fluorescence L4 are both the light of near infrared wavelength which cannot be easily absorbed in a biological tissue such as the fat covering the sentinel lymph node, the sentinel lymph node 11 can be detected from the surface of the biological tissue.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

12.09.2005

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-299676

(P2001-299676A)

(43) 公開日 平成13年10月30日 (2001. 10. 30)

(51) IntCl<sup>7</sup>A 6 1 B 1/00  
10/00

識別記号

3 0 0

F I

A 6 1 B 1/00  
10/00

テームト\* (参考)

3 0 0 D 4 C 0 6 1  
T

審査請求 未請求 請求項の数19 OL (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2000-124600 (P2000-124600)

(22) 出願日 平成12年4月25日 (2000. 4. 25)

(71) 出願人 000005201

富士写真フイルム株式会社

神奈川県南足柄市中沼210番地

(72) 発明者 林 克巳

神奈川県足柄上郡開成町宮台798番地 富

士写真フイルム株式会社内

(74) 代理人 100073184

弁理士 柳田 征史 (外1名)

Fターム (参考) 4C061 A4D0 B008 C006 D000 H051

L001 M000 N005 Q004 W004

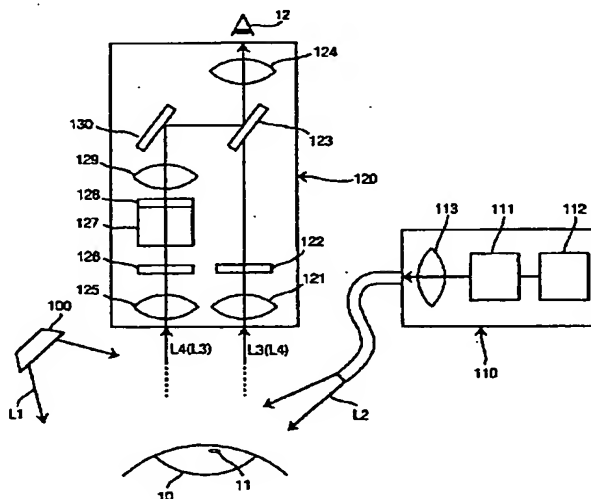
W008 W010 W017 X002

(54) 【発明の名称】 センチネルリンパ節検出方法および検出システム

(57) 【要約】

【課題】 腫瘍がリンパ節に転移する場合に、最初に転移するリンパ節であるセンチネルリンパ節を生体組織表面から容易にかつ高精度に検出する。

【解決手段】 予め近赤外蛍光色素であるインドシアニングリーンを腫瘍周囲に局注し、所定時間後に開腹手術を行い、観察部10に、励起光照射ユニット100から近赤外励起光L2を照射する。センチネルリンパ節11には、インドシアニンググリーンが蓄積されているため、近赤外蛍光L4が発せられる。近赤外蛍光L4は、イメージインテンシファイア127で増倍され、蛍光板128で可視化像に変換される。観察者は、ハーフミラー123を透過した通常像と、ミラー130およびハーフミラー123を反射した可視化像を同時に観察できる。励起光L2も蛍光L4も、センチネルリンパ節を覆っている脂肪などの生体組織により吸収されにくい近赤外波長の光であるため、生体組織表面から、センチネルリンパ節11を検出できる。



## FP04-0362-00WO-HP Search Report (2004/12/21) 1/5

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 励起光を照射された、近赤外波長帯域近傍の蛍光を発する近赤外蛍光色素が予め注入された病変組織近傍におけるセンチネルリンパ節を含む生体観察部の前記近赤外蛍光色素から発せられる近赤外波長帯域近傍の蛍光像を結像し、

前記近赤外波長帯域近傍の蛍光像を可視波長帯域の可視化像に変換することを特徴とするセンチネルリンパ節検出方法。

【請求項2】 可視光からなる照明光を照射された前記生体観察部で反射された反射光からなる通常像と、前記可視化像とを重畳して観察することを特徴とする請求項1記載のセンチネルリンパ節検出方法。

【請求項3】 前記通常像を前記可視化像の近傍に重ねて結像し、  
該結像された像と、前記可視化像とを観察することを特徴とする請求項2記載のセンチネルリンパ節検出方法。

【請求項4】 励起光を照射された、近赤外波長帯域近傍の蛍光を発する近赤外蛍光色素が予め注入された病変組織近傍におけるセンチネルリンパ節を含む生体観察部の前記近赤外蛍光色素から発せられる近赤外波長帯域近傍の蛍光を撮像し、  
前記蛍光撮像手段により撮像された近赤外波長帯域近傍の蛍光像に基づいて、可視化画像を形成し、  
前記可視化画像を表示することを特徴とするセンチネルリンパ節検出方法。

【請求項5】 照明光が照射された前記生体観察部の反射光からなる通常像を撮像し、  
前記通常像から通常画像を形成し、  
前記可視化画像と前記通常画像を重畳し、  
前記重畳画像を表示することを特徴とするセンチネルリンパ節検出方法。

【請求項6】 前記通常画像がカラー画像として撮像されることを特徴とする請求項5記載のセンチネルリンパ節検出方法。

【請求項7】 近赤外波長帯域近傍の蛍光を発する近赤外蛍光色素が予め注入された病変組織近傍におけるセンチネルリンパ節を含む生体観察部に対し、前記近赤外蛍光色素の励起波長帯域にある励起光を照射する励起光照射手段と、  
前記生体観察部の前記近赤外蛍光色素から発せられる近赤外波長帯域近傍の蛍光を結像する蛍光結像手段と、  
前記蛍光結像手段により結像された近赤外波長帯域近傍の蛍光像を可視波長帯域の可視化像に変換する変換手段とを備えたことを特徴とするセンチネルリンパ節検出システム。

【請求項8】 可視光からなる照明光を前記生体観察部に照射する照明光照射手段と、  
前記照明光が前記生体観察部で反射された反射光からなる通常像と、前記可視化像とを重畳して観察する観察手

段とをさらに備えたことを特徴とする請求項7記載のセンチネルリンパ節検出システム。

【請求項9】 前記観察手段が、前記通常像を前記可視化像の近傍に重ねて結像する結像手段と、  
該結像手段により結像された像と、前記可視化像とを観察する観察光学手段とを有することを特徴とする請求項8記載のセンチネルリンパ節検出システム。

【請求項10】 近赤外波長帯域近傍の蛍光を発する近赤外蛍光色素が予め注入された病変組織近傍におけるセンチネルリンパ節を含む生体観察部に対し、前記近赤外蛍光色素の励起波長帯域にある励起光を照射する励起光照射手段と、

前記生体観察部の前記近赤外蛍光色素から発せられる近赤外波長帯域近傍の蛍光を撮像する蛍光撮像手段と、  
前記蛍光撮像手段により撮像された近赤外波長帯域近傍の蛍光像に基づいて、可視化画像を形成する蛍光画像形成手段と前記可視化画像を表示する表示手段とを備えたことを特徴とするセンチネルリンパ節検出システム。

【請求項11】 可視光からなる照明光を前記生体観察部に照射する照明光照射手段と、  
前記照明光が照射された前記生体観察部の反射光からなる通常像を撮像する通常撮像手段と、  
前記通常撮像手段で撮像された撮像信号から通常画像を形成する通常画像形成手段と、  
前記可視化画像と前記通常画像を重畳した重畳画像を形成する重畳画像形成手段とをさらに備え、  
前記表示手段が前記重畳画像を表示するものであることを特徴とする請求項10記載のセンチネルリンパ節検出システム。

【請求項12】 前記通常撮像手段がカラー画像を撮像するカラー撮像手段であることを特徴とする請求項11記載のセンチネルリンパ節検出システム。

【請求項13】 前記蛍光結像手段、前記変換手段および前記観察手段、または前記蛍光撮像手段、前記蛍光画像形成手段、前記通常撮像手段、前記通常画像形成手段、前記重畳画像形成手段および前記表示手段が、ゴーグル状の形態に構成されていることを特徴とする請求項8、9または11、12記載のセンチネルリンパ節検出システム。

【請求項14】 前記蛍光結像手段、前記変換手段および前記観察手段、または前記蛍光撮像手段、前記蛍光画像形成手段、前記通常撮像手段、前記通常画像形成手段、前記重畳画像形成手段および前記表示手段が、腹腔鏡状の形態に構成されていることを特徴とする請求項8、9または11、12記載のセンチネルリンパ節検出システム。

【請求項15】 前記蛍光結像手段、前記変換手段および前記観察手段、または前記蛍光撮像手段、前記蛍光画像形成手段、前記通常撮像手段、前記通常画像形成手段、前記重畳画像形成手段および前記表示手段が、顕微

鏡状の形態に構成されていることを特徴とする請求項8、9または11、12記載のセンチネルリンパ節検出システム。

【請求項16】 前記励起光の波長帯域が、700nm以上であることを特徴とする請求項1から15いずれか1項記載のセンチネルリンパ節検出システム。

【請求項17】 前記近赤外蛍光色素に光を照射したときの、該近赤外蛍光色素の吸収極大波長が700nm以上であることを特徴とする請求項1から16いずれか1項記載のセンチネルリンパ節検出システム。

【請求項18】 前記近赤外蛍光色素がシアニン系色素であることを特徴とする請求項1から17いずれか1項記載のセンチネルリンパ節検出システム。

【請求項19】 前記近赤外蛍光色素がインドシアニングリーン (Indocyanine green) であることを特徴とする請求項1から18いずれか1項記載のセンチネルリンパ節検出システム。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、腫瘍の原発巣からリンパ管に入った腫瘍細胞が最初に到達するリンパ節であるセンチネルリンパ節 (Sentinel Lymph Node) を検出するセンチネルリンパ節検出方法およびシステムに関する。

【0002】

【従来の技術】 近年早期癌の発見率が向上し、早期癌の切除手術が頻繁に行われている。一般に、早期癌の手術においては、根治を目的とし、病変部に加え、病変部の周囲に存在する転移が疑われる複数のリンパ節を切除する事が多い。また、手術後に切除したリンパ節の病理検査を行い、リンパ節への転移の有無を確認し、手術後の治療方針などを決定している。

【0003】 手術段階においては、リンパ節への転移の有無が不明であるため、病変部周囲に存在する複数のリンパ節を切除するため、患者の負担は大きい。また、例えば早期乳癌においては、リンパ節への転移比率は20%程度であり、実際には、転移していない80%の患者にとっては、無用なリンパ節切除が行われたことになる。

【0004】 近年、患者のQOL (Quality of Life) および癌切除手術における根治性の両立が求められ、そのための手法のひとつとして、無用なリンパ節切除を防ぐ、センチネルノードナビゲーションサージェリー (Sentinel Node Navigation Surgery) が注目されている。以下簡単にセンチネルノードナビゲーションサージェリーについて説明する。

【0005】 癌がリンパ節に転移する場合には、ランダムに転移が生じることはなく、一定のパターンに従って、病変部からリンパ管を経て、リンパ節に転移することが、最近の研究により解明されている。癌の原発巣か

らリンパ管に入った癌細胞が最初に到達するリンパ節をセンチネルリンパ節 (Sentinel Lymph Node) という。癌がリンパ節に転移している場合には、必ずセンチネルリンパ節に転移があると考えられる。

【0006】 そのため、早期癌における癌切除手術中に、センチネルリンパ節を見つけ、生検し、迅速病理検査を行うことにより、リンパ節への転移の有無を判定することができる。

【0007】 センチネルリンパ節に癌が転移していない場合には、残りのリンパ節の切除は不用となる。センチネルリンパ節に癌が転移している場合には、転移状況に応じて、病変部周囲の複数のリンパ節を切除する。

【0008】 このセンチネルノードナビゲーションサージェリーを行なうことにより、リンパ節に癌が転移していない患者においては、無用なリンパ節切除が行われることがなく、負担が少なくなる。また、乳癌に限らず、消化器などの開腹手術やあるいは腹腔鏡を用いた手術などにも適用されている。

【0009】 このセンチネルノードナビゲーションサージェリーにおいては、センチネルリンパ節を容易にかつ精度良く検出できる検出方法およびシステムの開発が強く求められている。

【0010】 従来のセンチネルリンパ節の検出方法のひとつとしては、青色の色素を用いた色素法が知られている。癌切除手術直前に青色色素を癌周囲に経皮的または内視鏡を使用して、局注する。注入された色素は、注入部位よりリンパ管に移行し、5分から15分後には、センチネルリンパ節に達する。

【0011】 観察者は、青色に染まったセンチネルリンパ節を目視により検出する。しかし、リンパ節は脂肪等の生体組織に覆われていることが多く、生体組織の剥離を行いながらセンチネルリンパ節を探す必要があり、検出に時間がかかり、その間に色素がセンチネルリンパ節の下流のリンパ節まで達してしまうことがあり、その場合には、センチネルリンパ節の検出が困難になるという問題があった。

【0012】 また、ラジオアイソトープをトレーサとして使用したRI法が開発され、実用化されつつある。RI法では、手術前日にラジオアイソトープを癌の周囲に、経皮的または内視鏡を使用して、局注する。注入されたラジオアイソトープは、注入部位よりリンパ管に移行し、一定時間の間センチネルリンパ節に留まる。ラジオアイソトープを注入の数時間後に、リンフォシンチグラフィを行い、おおまかな位置をマーキングし、癌の切除手術の際に、その位置を切開し、ガンマプローブを用いて、切開位置周辺のリンパ節から放射されるガンマ線量を検出し、放射しているガンマ線量のもっとも多いリンパ節をセンチネルリンパ節として検出する。RI法では、短時間でトレーサが下流のリンパ節に達してしまい、検出が困難になることはなく、また生体組織に覆わ

## FP04-0362-00WO-HP Search Report (2004/12/21) 1/5

れたセンチネルリンパ節を検出できるため、検出率は向上するが、一方で、放射線を使用するため、手術管理が複雑になることや、ガンマプローブによるガンマ線量を検出するため、一点一点検出を行なう必要があり、画像化ができないこと、またRIが高価であることなどの問題があった。

【0013】一方、近年、蛍光色素を用いて病変組織を検出する蛍光色素法が提案されている。例えば、PCT出願によるWO98/48845号公報には、シアニン系色素を生体に投与し、励起光を照射することにより、病変部を検出する方法が開示されている。

【0014】上記WO98/48845号公報に開示された蛍光色素法では、腫瘍親和性を有し、光により励起されたとき蛍光を発する光感受性物質を蛍光診断薬として予め生体に投与し、光感受性物質の励起波長帯域にある励起光を照射して病変部に集積した蛍光診断薬から蛍光を生じさせ、この蛍光を受光することにより病変部の局在・浸潤範囲を検出している。また、センチネルリンパ節にも、上記蛍光色素は蓄積され、検出可能であると記載されている。

【0015】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上記WO98/48845号公報には、具体的なセンチネルリンパ節の検出方法および検出システムについては、言及されていない。また、特に、リンパ節は、脂肪などの生体組織に覆われていることが多いため、通常の病変部の検出手段と同様の検出方法では検出は困難であるにも関わらず、何ら考察が行われていないという問題があった。

【0016】本発明は上記問題に鑑みてなされたものであり、蛍光色素法により、センチネルリンパ節を検出する際に、容易にかつ高精度にセンチネルリンパ節を検出可能なセンチネルリンパ節検出方法および検出システムを提供することを目的とするものである。

【0017】

【課題を解決するための手段】本発明による第1のセンチネルリンパ節検出方法では、励起光を照射された、近赤外波長帯域近傍の蛍光を発する近赤外蛍光色素が予め注入された病変組織近傍におけるセンチネルリンパ節を含む生体観察部の近赤外蛍光色素から発せられる近赤外波長帯域近傍の蛍光像を結像し、近赤外波長帯域近傍の蛍光像を可視波長帯域の可視化像に変換することの特徴とする。

【0018】また、可視光からなる照明光を照射された生体観察部で反射された反射光からなる通常像と、可視化像とを重畳して観察する方法でもよい。

【0019】さらに、通常像を前記可視化像の近傍に重ねて結像し、該結像された像と、可視化像とを観察する方法も好ましい。

【0020】本発明による第2のセンチネルリンパ節検出方法では、励起光を照射された、近赤外波長帯域近傍

の蛍光を発する近赤外蛍光色素が予め注入された病変組織近傍におけるセンチネルリンパ節を含む生体観察部の近赤外蛍光色素から発せられる近赤外波長帯域近傍の蛍光を撮像し、蛍光撮像手段により撮像された近赤外波長帯域近傍の蛍光像に基づいて、可視化画像を形成し、可視化画像を表示することを特徴とする。

【0021】また、照明光が照射された生体観察部の反射光からなる通常像を撮像し、通常像から通常画像を形成し、可視化画像と通常画像を重畳し、重畳画像を表示する方法でもよい。

【0022】通常画像はカラー画像として撮像されることが好ましい。

【0023】また、本発明による第1のセンチネルリンパ節検出システムでは、近赤外波長帯域近傍の蛍光を発する近赤外蛍光色素が予め注入された病変組織近傍におけるセンチネルリンパ節を含む生体観察部に対し、近赤外蛍光色素の励起波長帯域にある励起光を照射する励起光照射手段と、生体観察部の近赤外蛍光色素から発せられる近赤外波長帯域近傍の蛍光を結像する蛍光結像手段と、蛍光結像手段により結像された近赤外波長帯域近傍の蛍光像を可視波長帯域の可視化像に変換する変換手段とを備えたことを特徴とするものである。

【0024】ここで、「近赤外波長帯域近傍」とは、700nm以上1500nm以下の波長帯域を意味している。

【0025】また、「変換手段」とは近赤外像を可視像に変換するものであればよく、例えば、近赤外光が入射されると可視光が射出されるIRコンバータやIRビューア等が好適である。

【0026】また、可視光からなる照明光を生体観察部に照射する照明光照射手段と、照明光が生体観察部で反射された反射光からなる通常像と可視化像とを重畳して観察する観察手段とをさらに備えたものでもよい。

【0027】さらに、上記観察手段は、通常像を可視化像の近傍に重ねて結像する結像手段と、該結像手段により結像された像と、可視化像とを観察する観察光学手段とを有するものであることが好ましい。

【0028】本発明による第2のセンチネルリンパ節検出システムでは、近赤外波長帯域近傍の蛍光を発する近赤外蛍光色素が予め注入された病変組織近傍におけるセンチネルリンパ節を含む生体観察部に対し、近赤外蛍光色素の励起波長帯域にある励起光を照射する励起光照射手段と、生体観察部の近赤外蛍光色素から発せられる近赤外波長帯域近傍の蛍光を撮像する蛍光撮像手段と、蛍光撮像手段により撮像された近赤外波長帯域近傍の蛍光像に基づいて、可視化画像を形成する蛍光画像形成手段と、可視化画像を表示する表示手段とを備えたことを特徴とするものである。

【0029】また、可視光からなる照明光を生体観察部に照射する照明光照射手段と、照明光が照射された生体観察部の反射光からなる通常像を撮像する通常撮像手段

と、通常撮像手段で撮像された撮像信号から通常画像を形成する通常画像形成手段と、可視化画像と通常画像を重畳した重畳画像を形成する重畳画像形成手段とを備え、表示手段が重畳画像を表示するものでもよい。

【0030】上記通常撮像手段としては、カラー画像を撮像するカラー撮像手段が好ましい。蛍光結像手段、変換手段および観察手段、または蛍光撮像手段、蛍光画像形成手段、通常撮像手段、通常画像形成手段、重畳画像形成手段および表示手段は、ゴーグル状、腹腔鏡状または顕微鏡状の形態に構成されていることが好ましい。

【0031】上記励起光の波長帯域としては、700nm以上の波長帯域が好適である。

【0032】この場合において、近赤外蛍光色素における励起光の吸収効率を向上させるため、励起光として、近赤外蛍光色素の光の吸収スペクトルにおけるピーク波長近辺の波長帯域の光を用いることが望ましい。

【0033】また、近赤外蛍光色素に光を照射したときの、該近赤外蛍光色素の吸収極大波長が700nm以上であることが好ましい。

【0034】近赤外蛍光色素としては、近赤外波長帯域近傍に吸収極大波長を有するシアニン系色素が好適であり、特にインドシアニングリーン (Indocyanine green) であることが好ましい。

【0035】

【発明の効果】センチネルリンパ節は、通常、脂肪などの生体組織に覆われていることがおおく、蛍光色素法を行なう際に、センチネルリンパ節を覆っている生体組織により、励起光および蛍光の多くが吸収されてしまうと、検出精度が低下したり、あるいは検出が不可能になる恐れがある。

【0036】図1は、生体組織に含まれるヘモグロビン等の吸光度を示す図であり、可視光帯域の光は、生体組織に吸収されやすく、略波長700nm以上の光は、生体組織に吸収されにくいことがわかる。このため、励起光および蛍光の両者の波長帯域が近赤外波長帯域近傍(700nm~1500nm)にあれば、励起光や蛍光は、センチネルリンパ節を覆っている生体組織により影響を受けにくい。

【0037】また、近赤外波長帯域近傍には、生体自家蛍光は出現しないので、観察する際のSN向上にも寄与できる。

【0038】上述した本発明による第1のセンチネルリンパ節検出システムによれば、近赤外光蛍光色素を予め病変組織周囲に局注し、その周囲のセンチネルリンパ節が含まれていると想定される生体観察部に近赤外波長帯域近傍の光を励起光として照射する。励起光の波長帯域が近赤外波長帯域近傍であるため、センチネルリンパ節が脂肪等の生体組織に覆われていても、励起光がセンチネルリンパ節に到達しやすい。また、センチネルリンパ節には、予め、近赤外波長帯域近傍の蛍光を発する近赤

外蛍光色素が蓄積されているので、センチネルリンパ節から発せられた蛍光も生体組織表面に到達しやすいので、この生体観察部から発せられる近赤外波長帯域の蛍光像を可視化画像に変換して表示することにより、センチネルリンパ節を、容易にかつ高精度で検出できる。

【0039】また、生体観察部に可視光である照明光を照射し、その反射光からなる通常像と、可視化像とを重畳して観察する観察手段を備えることにより、観察者は、可視化像と通常像とを同時に観察でき、生体観察部内に含まれるセンチネルリンパ節の位置を容易に確認できる。

【0040】さらに、上記観察手段が、通常像を可視化像の近傍に重ねて結像する結像手段と、この像と可視化像とを観察する観察光学手段を備えれば、通常像と可視化像の結像位置が略一致するため、通常像および可視化像を同時に観察する際の視認性が向上する。

【0041】本発明による第2のセンチネルリンパ節検出システムによれば、近赤外光蛍光色素を予め病変組織周囲に局注し、その周囲のリンパ節を含む生体観察部に近赤外波長帯域近傍の励起光として照射し、生体観察部から発せられる近赤外蛍光を蛍光撮像手段で撮像し、可視画像として表示することにより、センチネルリンパ節が脂肪等の生体組織に覆われている場合であっても、励起光がセンチネルリンパ節に達し易く、またセンチネルリンパ節に蓄積された近赤外色素から発せられた蛍光が生体組織表面に達し易いので、センチネルリンパ節が可視画像として表示されやすいので、容易にかつ高精度にセンチネルリンパ節を検出できる。

【0042】また、センチネルリンパ節からの蛍光を画像化することができるので、表示画像の停止あるいは記録等が可能になり、センチネルリンパ節の検出が一層容易となる。

【0043】さらに、照明光の反射光からなる通常画像と、蛍光画像を重畳した重畳画像を表示することにより、観察者は、蛍光画像と通常画像とを同時に観察でき、生体観察部内に含まれるセンチネルリンパ節の位置を容易に確認できる。

【0044】上記通常像をカラー画像として撮像すれば、実際の生体観察部と、表示された生体観察部の相対的位置関係を認識しやすくなり、センチネルリンパ節の同定が容易になる。

【0045】上記センチネルリンパ節検出システムをゴーグル状の形態に構成すれば、センチネルリンパ節を検出する際に、観察者は両手を自由に使用することができ、センチネルリンパ節検出システムの使い勝手が向上する。

【0046】また、上記センチネルリンパ節検出システムを腹腔鏡状の形態に構成すれば、センチネルリンパ節を検出する際に、開腹手術を行う必要がなく、被験者の負担を軽減することができる。



## FP04-0362-00WO-HP Search Report (2004/12/21) 1/5

【0047】さらに、上記センチネルリンパ節検出システムを顕微鏡状の形態に構成すれば、センチネルリンパ節を検出する際に、センチネルリンパ節の詳細な位置を確認することができ、センチネルリンパ節を取り出す際に周辺組織を傷つける恐れが低減し、被験者の負担を軽減することができる。

【0048】励起光の波長帯域を700nm以上とすれば、生体組織に吸収されにくい。また、近赤外蛍光色素の吸収極大波長が700nm以上であれば、励起光が効率良く、近赤外蛍光色素に吸収される。

【0049】上記、近赤外蛍光色素が、近赤外波長帯域近傍に吸収極大波長を有するシアニン系色素であれば、近赤外波長帯域近傍の励起光を照射した場合に、効率良く蛍光が発せられる。特に、近赤外蛍光色素として、シアニン系色素のひとつであるインドシアニングリーン(Indocyanine green)を用いれば、生体組織での吸収、散乱に影響され難いのみならず、バックグランド生体自家蛍光にも影響されないため、センチネルリンパ節からの蛍光の結像または撮像の際に、目的とする蛍光のみを容易に結像または撮像することができ、検出システムの信頼性を向上させることができる。

#### 【0050】

【発明の実施の形態】以下、図面を参照して本発明の実施の形態を詳細に説明する。図2は、本発明による第1の具体的な実施の形態であるセンチネルリンパ節検出システムの構成図であり、このセンチネルリンパ節検出システムは、近赤外蛍光色素であるインドシアニンググリーンが予め腫瘍近傍に注入された生体観察部に励起光を照射することにより発せられる蛍光を、ゴーグルタイプの観察ユニットを使用して観察し、センチネルリンパ節の検出を行うものである。

【0051】本発明の実施の形態にかかるセンチネルリンパ節検出システムは、蛍光灯100と、蛍光像観察用の近赤外励起光を発する光源を備える励起光照射ユニット110と、観察者が着用し、観察を行うゴーグルタイプの観察ユニット120とから構成されている。なお、観察ユニット120は片眼分の構成が模式的に図2に示されているものであり、実際には、両眼に図示した観察ユニットが配置され、ゴーグル状に配置されている。

【0052】蛍光灯100は、可視光からなる照明光としての白色光L1を照射する蛍光灯であり、不図示の一般の商用電源から供給された電力により、50Hzの周波数で点滅する。

【0053】励起光照射ユニット110は、波長790nmの励起光L2を発する半導体レーザ111および該半導体レーザ111に電氣的に接続されている励起光源用ドライバ112を備えている。励起光源用ドライバ112は、不図示の一般の商用電源に接続され、また蛍光灯100の点滅と逆のサイクルで、励起光L2を照射するように、半導体レーザ111の照射タイミングを制御している。

【0054】観察ユニット120は、対物レンズ121と、近赤外光カットフィルタ122と、ハーフミラー123と、接眼レンズ124と、対物レンズ125と、励起光カットフィルタ126と、イメージインテンシファイア127と、蛍光板128と、レンズ129と、ミラー130とから構成されている。

【0055】近赤外光カットフィルタ122は、波長700nm以上の光をカットし、励起光カットフィルタ126は波長820nm以下の光をカットする。

【0056】なお、対物レンズ125と励起光カットフィルタ126は、発明の蛍光結像手段を構成し、蛍光板128は、変換手段を、ミラー130、ハーフミラー123、対物レンズ121、レンズ129および接眼レンズ124は観察手段を構成する。とくに、対物レンズ121は発明の結像手段を構成し、接眼レンズ124は、観察光学手段を構成している。

【0057】以下、上記構成のセンチネルリンパ節検出システムの作用について説明する。

【0058】被験者の消化管内にできた腫瘍に対するセンチネルリンパ節を検出する際の作用を例として説明を行う。

【0059】まず開腹手術を行なう所定時間前に、内視鏡を被験者の消化管内に挿入し、被験者の体重1Kgに対して5mg相当のインドシアニンググリーンを、鉗子口を介し腫瘍の周囲に局注する。インドシアニンググリーンはシアニン系色素であり、図3に示すような化学式を有している。また、血漿タンパクと結合したインドシアニンググリーンは、図4に示すような吸収スペクトルおよび蛍光スペクトルを示し、その吸収極大波長は805nmであり、蛍光極大波長は835nmである。

【0060】所定時間経過し、開腹手術を行うときには、腫瘍の周囲に局注されたインドシアニンググリーンは、リンパ管を経て、センチネルリンパ節11に蓄積されている。センチネルリンパ節11は、厚さ1cm以下の脂肪等の生体組織により覆われている。この状態で、センチネルリンパ節の検出を行う。

【0061】白色光L1は、常時、蛍光灯100から、50Hzのサイクルで照射されている。励起光源用ドライバ112の駆動により、半導体レーザ111からは、波長790nmの励起光L2が白色光L1の照射サイクルと逆のサイクルで生体観察部10に照射される。励起光L2の波長は、センチネルリンパ節11を覆っている生体組織に吸収されにくい波長であるため、励起光L2は、生体組織を透過して、センチネルリンパ節11に蓄積されたインドシアニンググリーンに吸収される。センチネルリンパ節11に蓄積されたインドシアニンググリーンからは、近赤外蛍光L4が発せられ、そのスペクトルは、図4に示すような波長分布を示している。

【0062】対物レンズ121および対物レンズ125には、白色光L1の反射光L3、励起光L2の反射光、近赤外蛍

## FP04-0362-00WO-HP Search Report (2004/12/21) 1/5

光L4が入射される。近赤外光カットフィルタ122 おいて、700nm以上の波長帯域の光はカットされるため、励起光L2の反射光および近赤外蛍光L4はカットされ、白色光L1の反射光L3の中の700nm以下の波長帯域の光のみが、近赤外光カットフィルタ122 を透過する。その後ハーフミラー123 および接眼レンズ124 を介して、観察者の眼12に達する。このため、観察者からは、ハーフミラー123 を透過した反射光L3からなる通常像が見える。

【0063】また、励起光カットフィルタ126 おいて、820nm以下の波長帯域の光はカットされるため、対物レンズ125 に入射した光から、白色光L1の反射光L3および励起光L2の反射光はカットされる。近赤外蛍光L4の中の波長帯域820nm以上の光のみが、励起光カットフィルタ126 を透過する。励起光カットフィルタ126 により、近赤外蛍光L4の一部もカットされてしまうが、蛍光スペクトルの多くは、820nm以上の波長帯域にあるため、支障はない。

【0064】近赤外蛍光L4は、対物レンズ125 により像増倍管であるイメージンテンシファイヤ127 の入射面に近赤外蛍光像として結像される。イメージンテンシファイヤ127 で電子流に変換され、かつ増倍された信号は、蛍光板128 において、光強度の大きい部分が白色に輝く白黒像である可視化像に変換される。可視化像は、ミラー130 およびハーフミラー123 により反射され、観察者の眼12に達する。このため、観察者からは、ハーフミラー123 で反射された可視化像が見える。

【0065】観察者の眼12から生体観察部10までの距離、すなわち接眼位置から通常像までの光路長と、観察者の眼12から蛍光板128 までの距離、すなわち接眼位置から可視化像までの光路長には差があるが、対物レンズ121、接眼レンズ124、対物レンズ125 およびレンズ129 により、通常像が、可視化像の近傍に重なって結像するため、観察者は通常像と可視化像が重畳された像を支障なく観察することができる。

【0066】上記のような作用により、励起光L2の波長帯域が近赤外波長帯域近傍であるため、センチネルリンパ節11が脂肪等の生体組織に覆われていても、励起光がセンチネルリンパ節に到達しやすい。また予め、センチネルリンパ節に蓄積されていインドシアニンググリーンは、励起光を照射されると、近赤外波長帯域の蛍光を発するため、蛍光は生体組織表面に到達しやすい。この生体観察部から発せられる近赤外波長帯域の蛍光像を蛍光板128 により、可視化像に変換して表示することにより、センチネルリンパ節を、容易にかつ高精度に検出できる。

【0067】また、生体観察部に可視光である白色光L1を照射し、その反射光L3からなる通常像を、可視化像の結像位置近傍に重ねて結像し、観察することにより、観察者は、可視化像と通常像とを同時に観察でき、生体観察部内に含まれるセンチネルリンパ節の位置を容易に確

認できる。

【0068】上記第1の実施の形態によるセンチネルリンパ節検出システムでは、観察ユニット120をゴーグル状の形態に構成したため、センチネルリンパ節を検出する際に、観察者は両手を自由に使用することができ、センチネルリンパ節検出システムの使い勝手が向上する。

【0069】また、変型例として、観察ユニットを顕微鏡状の形態に構成すれば、センチネルリンパ節を検出する際に、センチネルリンパ節の詳細な位置を確認することができ、センチネルリンパ節の周辺組織を傷つける恐れが低減し、被験者の負担を軽減することができる。

【0070】なお、本実施の形態においては、ミラー130、ハーフミラー123、対物レンズ121、レンズ129 および接眼レンズ124 から構成される観察手段を用いたが、これに限られるものではなく、例えば通常像は、レンズ光学系を使用せずに観察するように構成し、通常像の光路上に、可視化像の虚像を結像する光学系を設けたもの、あるいは逆に可視化像はレンズ光学系を使用せずに観察するように構成し、可視化像の光路上に、通常像を結像する光学系を設けたもの等、種々の光学手段を組み合わせた観察手段が使用可能である。

【0071】次に本発明によるセンチネルリンパ節検出システムを適用した第2の具体的な実施の形態の一例である腹腔鏡装置について説明する。図5は本発明によるセンチネルリンパ節検出システムを適用した腹腔鏡装置の概略構成図であり、本装置は、第1の実施の形態と同様に、病変部周囲にシアニン系色素であるインドシアニンググリーンが予め注入された被験者の生体観察部に近赤外波長帯域近傍の励起光を照射し、生体観察部の近赤外蛍光像を撮像することにより、蛍光を発しているセンチネルリンパ節を検出するものである。

【0072】この腹腔鏡装置は、通常像撮像用の白色光および蛍光像撮像用の励起光を発する光源を備える照明ユニット200、患者の体間に挿入される腹腔鏡挿入部210、白色光の反射光からなる通常像および励起光が照射された生体観察部から発せられる近赤外蛍光からなる蛍光像を撮像する撮像ユニット220、通常像をカラー画像として表示するための画像処理を行う通常画像形成ユニット230、近赤外蛍光像を光強度に応じた階調画像として表示するための画像処理を行う蛍光画像形成ユニット240、通常像のカラー画像および蛍光像の階調画像をインポーズする重畳画像形成ユニット250、各ユニットに接続され、動作タイミングの制御を行うコントローラ260、表示画像処理ユニット250 でインポーズされた通常画像（通常像のカラー画像）および蛍光画像（蛍光像の階調画像）を表示するモニタ270から構成されている。

【0073】照明ユニット200 は、蛍光像撮像用の波長790nmの励起光L2を発する半導体レーザー201、通常像撮像用の白色光L1を発する白色光源202、および白色光L2と励起光L1を所定タイミングで切り換えて照射するた



## FP04-0362-00WO-HP Search Report (2004/12/21) 1/5

めの切換ミラー203 とからなる。

【0074】腹腔鏡挿入部210 は、内部に先端まで延びるライトガイド211 および5枚のリレーレンズ212 を備えている。ライトガイド211 およびリレーレンズ212 の先端部、即ち腹腔鏡挿入部210 の先端部には、照明レンズ213 および対物レンズ214を備えている。ライトガイド211 は、多成分ガラスファイバからなり、照明ユニット200 へ接続されている。

【0075】撮像ユニット220 は、リレーレンズ212 を介して入射された近赤外蛍光L4からなる蛍光像を撮像する近赤外用CCD221 と、白色光L1の反射光L3からなる通常像を撮像するカラーCCD222 と、近赤外蛍光L4および反射光L3を分離するダイクロイックミラー223 と、近赤外蛍光L4および励起光L3の反射光が重畳された光から、励起光L3の反射光を除去するための励起光カットフィルタ224 と、近赤外用CCD221 に接続され、撮像信号を伝送するCCDケーブル225 と、カラーCCD222 に接続され、撮像信号を伝送するCCDケーブル226 とを備えている。なお、ダイクロイックミラー223 は、波長810nm以上の光を透過し、波長810nm以下の光を直角方向に反射し、励起光カットフィルタ224 は波長800nm以下の光をカットする。

【0076】通常画像形成ユニット230 は、カラーCCD222 で撮像された通常像からカラー画像信号を作成する信号処理回路231、該信号処理回路231で得られたカラー画像信号をデジタル化するA/D変換回路232、デジタル化されたカラー画像信号を保存する通常画像メモリ233、該通常画像メモリ233 から出力されたカラー画像信号をDA変換するD/A変換回路234 およびカラー画像信号をビデオ信号に変換する通常画像エンコーダ235 を備えている。

【0077】蛍光画像形成ユニット240 は、近赤外用CCD221 で得られた信号のサンプリング、クランプ、ブランキング、増幅等を行い、光強度に応じた緑色の階調画像信号を作成する信号処理回路241、該信号処理回路241 で得られた階調画像信号をデジタル化するA/D変換回路242、デジタル化された階調画像信号を保存する蛍光画像メモリ243、該蛍光画像メモリ243 から出力された階調画像信号をDA変換するD/A変換回路244 および階調画像信号をビデオ信号に変換する蛍光画像エンコーダ245 を備えている。

【0078】重畳画像形成ユニット250 は、通常画像エンコーダ235 から出力されたカラー画像信号と蛍光画像エンコーダ245 から出力された階調画像信号とをインポーズし、表示信号として出力するスーパーインポーズ251 と、ビデオ信号である表示信号をRGB形式の表示信号に変換するRGBエンコーダ252 とを備えている。

【0079】以下、上記構成の腹腔鏡装置の作用について説明する。

【0080】本実施の形態では、第1の実施の形態と同

様に、被験者の消化管内に生じた腫瘍に対するセンチネルリンパ節の検出を行う際の手順を例として説明する。

【0081】まず腹腔鏡装置による手術を行う所定時間前に、内視鏡を被験者の消化管内に挿入し、インドシアニンググリーンを、内視鏡の鉗子口を介し腫瘍の周囲に局注する。その後所定時間経過後に、腹腔鏡装置を用いてセンチネルリンパの検出を行う。

【0082】本腹腔鏡装置において、通常像の撮像と近赤外蛍光像の撮像は、時分割で行われる。白色光L1の照射およびカラーCCD222 による反射光L3の露光は60ms毎に30ms弱の期間同期して行われる。一方励起光L2の照射および近赤外用CCD221 による近赤外蛍光L4の露光は逆のサイクルで、60ms毎に30ms弱の期間同期して行われる。

【0083】説明を簡単にするために、まず、最初に、通常画像を表示するための作用について説明し、その後蛍光画像を表示するための作用について説明する。通常像を撮像する時には、照明ユニット200 内の切換ミラー203 は、コントローラ260 からの信号により駆動されて白色光L2の進行を妨害しないように破線の位置に移動する。白色光源202 から出力される白色光L1は、レンズ205 およびレンズ206 によってライトガイド211 に入射され、腹腔鏡挿入部210 の先端まで導光された後、照明レンズ213 からセンチネルリンパ節11を含む生体観察部10へ照射される。

【0084】白色光L1の反射光L3は対物レンズ214 によって集光され、リレーレンズ212 を介して導光され、ダイクロイックミラー223 で反射され、カラーCCD222 に入射する。カラーCCD222 で光電変換された通常像の撮像信号は、CCDケーブル225 を介して信号処理回路231 に出力される。

【0085】信号処理回路231 では、カラーCCD222 で撮像された信号の相関二重サンプリング、クランプ、ブランキング、増幅等のプロセス処理を行い、その後、輝度信号と色信号を分離し、カラー画像信号を算出する。

【0086】信号処理回路231 で算出された各画素毎のカラー画像信号はA/D変換回路232へ入力され、それぞれデジタル化された後、通常画像メモリ233 に保存される。

【0087】通常画像メモリ233 に保存されたカラー画像信号は、表示タイミングに合わせてD/A変換回路234 でDA変換され、通常画像エンコーダ235 で所定のビデオ信号に変換され、スーパーインポーズ251 に入力され、後述する蛍光画像の階調画像信号とインポーズされたビデオ信号として、モニタ270 およびRGBデコーダ252 へ出力される。モニタ270 およびRGBデコーダ252 における動作の詳細は後述する。

【0088】次に、蛍光画像を表示する場合の作用につ

## FP04-0362-00WO-HP Search Report (2004/12/21) 1/5

いて説明する。コントローラ260からの信号に基づき、照明ユニット200内の切換ミラー203は、半導体レーザ201から照射された励起光L2がライトガイド211の方向へ反射するように、実線の位置へ移動する。半導体レーザ201から射出される励起光L2は、レンズ204を経て切換ミラー203へ向かう。切換ミラー203により、反射された励起光L2はレンズ206によってライトガイド211に入射され、腹腔鏡挿入部210の先端まで導光された後、照明レンズ213からセンチネルリンパ節11を含む生体観察部10へ照射される。

【0089】生体観察部10から発せられる近赤外蛍光L4と、励起光L2の反射光は、集光レンズ214により集光され、リレーレンズ212により導光され、ダイクロイックミラー223を透過し、励起光カットフィルタ224に入射する。励起光L2の反射光は励起光カットフィルタ224でカットされ、近赤外蛍光L4のみが、近赤外用CCD221に入射する。近赤外用CCD221の感光部で近赤外光の強弱に応じて光電変換された信号電荷は、CCDケーブル226を介して蛍光画像形成ユニット240の信号処理回路241へ出力される。

【0090】信号処理回路241では、近赤外用CCD221から出力された信号の相関二重サンプリング、クランプ、ブランキング、増幅等のプロセス処理を行い、その後、近赤外光の強弱に応じた緑色の階調画像信号を作成し、A/D変換回路242へ出力する。A/D変換回路242で、デジタル化された画像信号は、蛍光画像メモリ243に保存され、表示タイミングに合わせてD/A変換回路244でDA変換され、蛍光画像エンコーダ245で所定のビデオ信号に変換され、スーパーインポーズ251に入力される。例えば、通常画像エンコーダ235から出力された通常画像が、図6の(a)に示すようなカラー画像で、蛍光画像エンコーダ245から出力され蛍光画像が図6の(b)に示すような階調画像であれば、カラー画像信号と階調画像信号がインポーズされた表示画像は、図6の(c)に示すような表示画像となる。この表示画像信号は、モニタ270およびRGBデコーダ252へ出力される。

【0091】モニタ270では、ビデオ信号として入力された表示画像信号を変換し、表示する。通常画像は、生体組織の赤色が基調となり、階調画像は光強度が大きいほど、緑色が濃くなるため、光強度の大きい部分、すなわちセンチネルリンパ節が存在する場所は、黄色に表示される。RGBデコーダ252では、表示画像信号から、各色信号(R、B、G)を逆算し、図示省略したプリンターあるいは画像処理装置等の色信号を直接入力する装置に出力する。なお、上記一連の動作はコントローラ260によって制御される。

【0092】上記のような作用により、予めインドシアニンググリーンが局注された生体観察部から発せられる近赤外蛍光像を蛍光撮像手段で撮像し、可視画像である蛍

光画像として表示することにより、センチネルリンパ節が脂肪等の生体組織に覆われている場合であっても、蛍光画像内にセンチネルリンパ節から発せられる蛍光によるセンチネルリンパ節像21が表示されやすいので、観察者は、短時間でかつ容易にセンチネルリンパ節を検出できる。また、センチネルリンパ節の蛍光像が画像化されているので、記録あるいは表示画像の停止などが可能になり、センチネルリンパ節の検出が一層容易となる。

【0093】また、白色光L1の反射光L3からなるカラー画像と、近赤外蛍光強度に応じた緑色の階調画像を重ねた表示画像を表示することにより、観察者は、通常像を近赤外蛍光像とを同時に観察でき、センチネルリンパ節が存在する領域は黄色に表示されるため、生体観察部内に含まれるセンチネルリンパ節の位置を容易に確認できる。

【0094】なお、上記通常画像がカラー画像として表示されているため、実際の生体観察部10と、表示画像に表示された生体観察部像20との対応関係が解り易く、そのため、実際のセンチネルリンパ節11の位置を、表示画像に表示されたセンチネルリンパ節像21の位置から、容易に検出できる。

【0095】また、本実施の形態では、近赤外蛍光像を階調画像を用いて表示したが、変型例として、例えば図7の(b)に示すように、単位面積あたり所定値以上の近赤外光強度が撮像された領域を閉領域として表し、図7の(a)に示す通常画像と重畳し、図7の(c)に示すような画像を表示することも考えられる。この場合には、センチネルリンパ節の存在領域が解り易いため、一層容易にセンチネルリンパ節を検出できる。

【0096】また、他の例として、図8の(b)に示すように、単位面積あたり所定値以上の近赤外光強度が撮像された領域の光強度を数字で表し、図8の(a)に示す通常画像と重畳し、図8の(c)に示すような画像を表示することも考えられる。この場合には、いくつかのリンパ節にインドシアニンググリーンが達してしまった場合でも、表示された数値を参考にして、センチネルリンパ節を同定することができる。

【0097】さらに、上記センチネルリンパ節検出システムを腹腔鏡状の形態に構成したことにより、センチネルリンパ節を検出する際に、開腹手術を行う必要がなく、被験者の負担を軽減することができる。

【0098】一方、上記撮像手段を使用したセンチネルリンパ節検出システムを、開腹手術において使用する場合には、単に、テレビカメラ状の形態に構成することも可能である。また、ゴーグル状あるいは顕微鏡状の形態に構成することもできる。

【0099】なお、上記第1の実施の形態および第2の実施の形態においては、近赤外波長帯域近傍に吸収極大波長を有するシアニン系色素であるインドシアニンググリーンを用いたので、生体組織での吸収、散乱に影響され

難いのみならず、バックグラウンド生体自家蛍光にも影響されないで、センチネルリンパ節からの蛍光の結像または撮像の際に、目的とする蛍光のみを容易に結像または撮像することができ、検出システムの信頼性を向上させることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】ヘモグロビン等の吸光度を説明する図

【図2】本発明によるセンチネルリンパ節検出システムの概略構成図

【図3】インドシアニングリーンの化学式を示す図

【図4】インドシアニングリーンの吸収スペクトルおよび蛍光スペクトルを示す図

【図5】本発明によるセンチネルリンパ節検出システムを適用した第1の具体的な実施の形態である腹腔鏡装置の概略構成図

【図6】表示画像の説明図

【図7】表示画像の説明図

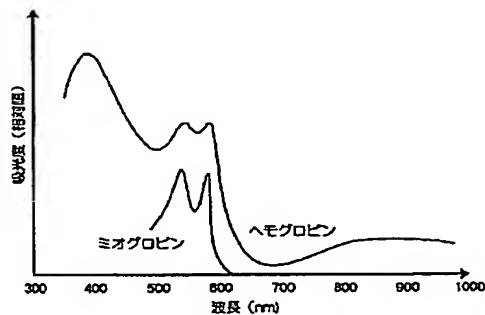
【図8】表示画像の説明図

【符号の説明】

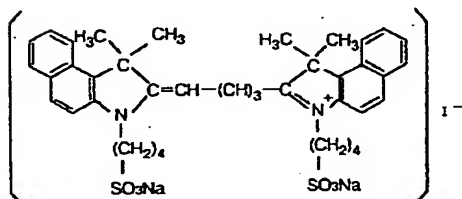
- 10 生体観察部
- 11 センチネルリンパ節
- 12 眼
- 20 生体観察部像
- 21 センチネルリンパ節像
- 100 蛍光灯
- 110 励起光照射ユニット
- 111, 201 半導体レーザ
- 120 観察ユニット

- 121, 125 対物レンズ
- 122 近赤外光カットフィルタ
- 123 ハーフミラー
- 124 接眼レンズ
- 126 励起光カットフィルタ
- 127 イメージインテンシファイア
- 128 蛍光版
- 129 レンズ
- 200 照明ユニット
- 202 白色光源
- 203, 223 ダイクロイックミラー
- 210 腹腔鏡挿入部
- 211 ライトガイド
- 212 リレーレンズ
- 220 撮像ユニット
- 221 近赤外用CCD
- 222 カラーCCD
- 224 励起光カットフィルタ
- 230 通常画像形成ユニット
- 240 蛍光画像形成ユニット
- 250 重畳画像形成ユニット
- 251 スーパーインポーズ
- 260 コントローラ
- 270 モニタ
- L1 白色光
- L2 励起光
- L3 反射光
- L4 近赤外蛍光

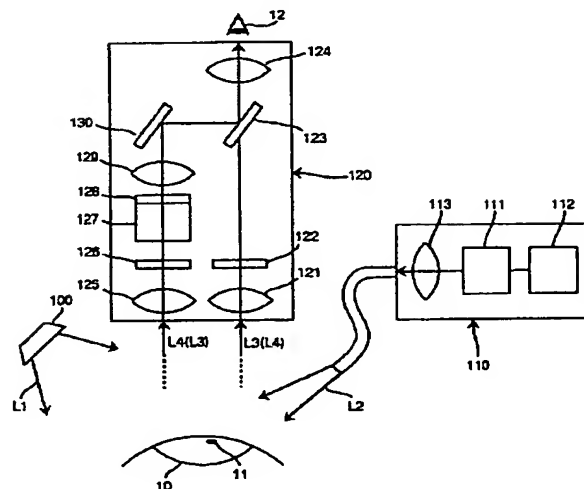
【図1】



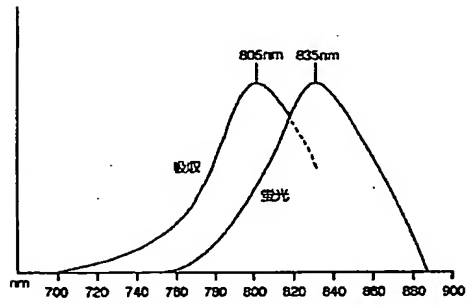
【図3】



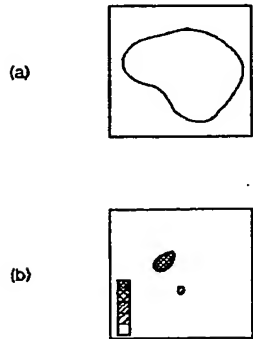
【図2】



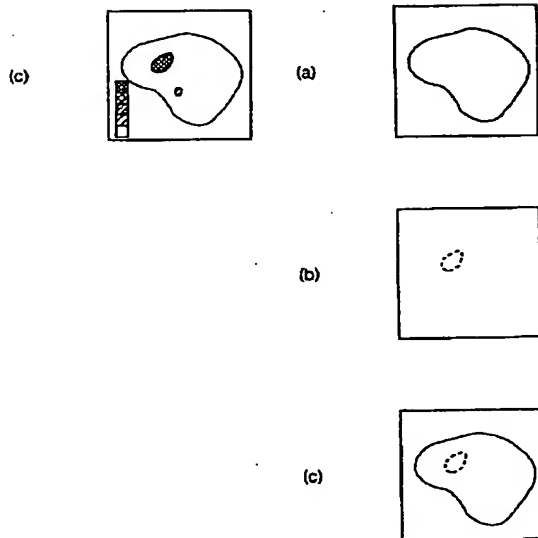
【図4】



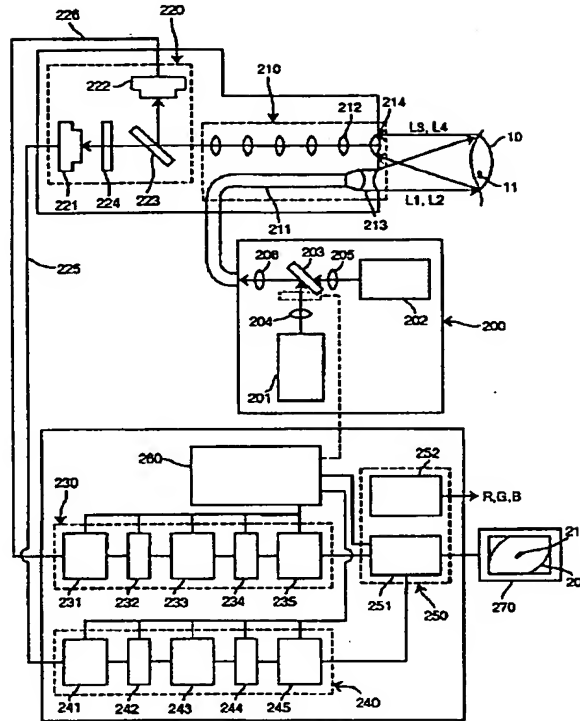
【図6】



【図7】



【図5】



【図8】

